ANEXO I
FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ventavis 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 10 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).
Cada ampolla de 1 ml contiene 10 microgramos de iloprost. (como iloprost trometamol).

Cada ampolla de 2 ml contiene 20 microgramos de iloprost. (como iloprost trometamol).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación por nebulizador.
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar primaria, clase funcional III de la NYHA, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio físico y los síntomas.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento está sometido a receta médica restringida.
El tratamiento con Ventavis sólo debe iniciarlo y controlarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Ventavis se utiliza por vía inhalatoria mediante nebulización (ver sección 6.6).

Adultos

- Dosis por sesión de inhalación:

La dosis recomendada es de 2,5 ó 5,0 microgramos de iloprost inhalado (administrado por la boquilla del nebulizador), comenzando con la dosis baja de 2,5 microgramos para la primera inhalación y siguiendo con 5,0 microgramos para la segunda inhalación. En caso de mala tolerabilidad de la dosis de 5,0 microgramos, la dosis se debe reducir a 2,5 microgramos.

Se ha demostrado que dos sistemas nebulizadores por aire comprimido HaloLite y Prodose son adecuados para la administración de Ventavis. Con ambos sistemas, la mediana del diámetro aerodinámico de la masa de la gota de aerosol (MMDA) de iloprost oscilaba entre 2,6 y 2,7 micrometros. En cada sesión de inhalación se transferirá el contenido de una ampolla que contiene 2 ml de Ventavis solución para inhalación por nebulizador al interior de la cámara de medicación del nebulizador inmediatamente antes de su uso. HaloLite y Prodose son sistemas dosimétricos. Se detienen automáticamente después de aplicar la dosis preestablecida. El tiempo de inhalación depende del patrón respiratorio del paciente.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado (frecuencia de 15 respiraciones por minuto)
HaloLite	2,5 microgramos 5 microgramos	4 a 5 min 8 a 10 min
Prodose	2,5 microgramos 5 microgramos	4 a 5 min 8 a 10 min

Para una dosis de 5 microgramos de iloprost en la boquilla, se recomienda completar dos ciclos de inhalación con el programa de dosis preestablecida de 2,5 microgramos con un llenado de una ampolla que contiene 2 ml de Ventavis solución para inhalación por nebulizador, que muestra dos anillas de color (blanco y rosado).

Venta-Neb, un nebulizador ultrasónico portátil con batería, también ha demostrado ser adecuado para la administración de Ventavis. Se determinó que la MMAD medida de las gotas de aerosol era 2,6 micrometros. En cada sesión de inhalación se transferirá el contenido de una ampolla que contiene 2 ml de Ventavis solución para inhalación por nebulizador, y que muestra dos anillas de color (blanco y rosado), al interior de la cámara de medicación del nebulizador inmediatamente antes de su uso.

Se pueden utilizar dos programas:
P1 Programa 1: 5,0 microgramos de principio activo en la boquilla, 25 ciclos de inhalación.
P2 Programa 2: 2,5 microgramos de principio activo en la boquilla, 10 ciclos de inhalación.
El médico es quien selecciona el programa preajustado.

Una señal óptica y acústica del sistema Venta-Neb avisa al paciente para que inhale. Se detiene automáticamente después aplicar la dosis preestablecida.
Para obtener el tamaño óptimo de la gota para la administración de Ventavis se debe usar la placa deflectora verde. Consulte el manual de instrucciones para conocer los detalles del nebulizador Venta-Neb.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado
Venta-Neb	2,5 microgramos 5 microgramos	4 min 8 min

El sistema I-Neb AAD es un sistema nebulizador portátil, manual y con tecnología de malla vibratoria. Este sistema genera gotas diminutas por ultrasonidos, que hacen pasar la solución a través de una malla. Se ha comprobado que el nebulizador I-Neb AAD también es adecuado para la administración de Ventavis. La mediana del diámetro aerodinámico de la masa de la gota de aerosol (MMAD) fue 2,1 micrometros.
Este nebulizador controla el patrón respiratorio para determinar el tiempo de inhalación requerido para administrar la dosis preestablecida de 2,5 ó 5 microgramos de iloprost.

La dosis preestablecida administrada por el sistema I-Neb AAD es controlada por la cámara de medicación, en combinación con un disco de control. Hay dos cámaras de medicación con códigos de colores distintos. Por cada cámara de medicación hay un disco de control con su código de color correspondiente:
En el caso de la dosis de 2,5 microgramos, la cámara de medicación (350 microlitros) con el pestillo rojo se usa junto al disco de control rojo.
En el caso de la dosis de 5 microgramos, la cámara de medicación (650 microlitros) con el pestillo morado se usa junto al disco de control morado.

En cada sesión de inhalación con el I-Neb AAD, el contenido de una ampolla que contiene 1 ml de Ventavis, y que muestra tres anillas de color (rosado, rojo y rojo), se transferirá a la cámara de medicación adecuada del nebulizador inmediatamente antes del uso.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado
I-Neb AAD	2,5 microgramos 5 microgramos	3,2 min 6,5 min

Puesto que se ha observado que el nebulizador I-Neb produce un aerosol con características físicas ligeramente diferentes al que producen los sistemas HaloLite, Prodose y VentaNeb, los pacientes estabilizados con un nebulizador no deberían cambiar a otro sin la supervisión del médico a cargo del tratamiento.

No se han establecido la eficacia y la tolerabilidad del iloprost inhalado cuando se administra con otros sistemas de nebulización que tienen características de nebulización de la solución de iloprost diferentes.

- Dosis diaria:

La dosis por sesión de inhalación debe administrarse de 6 a 9 veces al día, en función de las necesidades y la tolerabilidad individuales.

- Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento depende del estado clínico y se deja al criterio del médico. Si el paciente empeora con este tratamiento, debe considerarse la administración de prostaciclina intravenosa.

Pacientes con insuficiencia hepática

La eliminación de iloprost está reducida en pacientes con disfunción hepática (ver sección 5.2).

Para evitar la acumulación no deseada a lo largo del día, hay que tener una precaución especial con estos pacientes durante el ajuste inicial de la dosis. Al principio deben administrarse dosis de 2,5 microgramos con intervalos de dosificación de al menos 3 horas (lo que corresponde a la administración de un máximo de 6 dosis al día). Posteriormente, los intervalos de dosificación pueden acortarse con precaución en función de la tolerabilidad del paciente. Si está indicado un aumento adicional de la dosis hasta 5,0 microgramos, al principio se establecerán de nuevo intervalos de dosificación de al menos 3 horas y se acortarán de acuerdo con la tolerabilidad de cada paciente. No es probable que se produzca una acumulación ulterior no deseada del medicamento después de varios días de tratamiento debido a la pausa nocturna en la administración del medicamento.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario adaptar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min (determinado a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockroft y Gault). En los ensayos clínicos no se estudió a los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No hay experiencia con Ventavis en niños y adolescentes.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Patologías en las que los efectos de Ventavis sobre las plaquetas puedan aumentar el riesgo de hemorragias (por ejemplo, úlcera péptica activa, traumatismo, hemorragia intracraneal).
- Cardiopatía coronaria grave o angina inestable.
- Infarto de miocardio en los seis meses anteriores.
- Insuficiencia cardiaca descompensada sin supervisión médica estricta.
- Arritmias graves; episodios cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, ictus) en los 3 meses anteriores.

- Hipertensión pulmonar debida a enfermedad venoclusiva.
- Valvulopatías congénitas o adquiridas con alteraciones clínicamente significativas de la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.
- Embarazo.
- Lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de Ventavis en pacientes con hipertensión pulmonar inestable, con insuficiencia cardíaca derecha avanzada. Debe considerarse el cambio a otro tratamiento farmacológico en caso de deterioro o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha.

El efecto vasodilatador pulmonar del iloprost inhalado es de breve duración (entre una y dos horas). Los pacientes que presenten síncope asociado a hipertensión pulmonar deben evitar todo esfuerzo excepcional, por ejemplo, durante la práctica de ejercicio físico. Puede ser útil realizar una inhalación antes del ejercicio físico. La aparición de un síncope nocturno o por esfuerzo refleja lapsos terapéuticos y/o una eficacia insuficiente, y debe considerarse la necesidad de adaptar y/o modificar el tratamiento (ver sección 4.8).

No se ha establecido el efecto beneficioso de Ventavis en pacientes con bronquitis pulmonar crónica y asma grave. Debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes con infecciones pulmonares agudas.

Hay que tener cuidado con los pacientes con una presión arterial sistémica baja para evitar una hipotensión aún mayor. No debe instaurarse Ventavis en pacientes con una hipotensión arterial sistólica menor de 85 mm Hg.

Si aparecen signos de edema pulmonar cuando se administra iloprost inhalado en pacientes con hipertensión pulmonar, hay que considerar la posibilidad de que exista enfermedad pulmonar venoclusiva asociada. Debe interrumpirse el tratamiento.

Si se interrumpe el tratamiento con Ventavis, no se descarta formalmente el riesgo de un efecto de rebote. Debe vigilarse cuidadosamente al paciente cuando se interrumpa el tratamiento con iloprost inhalado, y debe considerarse un tratamiento alternativo en los pacientes en estado crítico.

La eliminación de iloprost está reducida en los pacientes con disfunción hepática y en los que presentan insuficiencia renal que precisa diálisis (ver sección 5.2). Se recomienda un ajuste de la dosis inicial cuidadoso con intervalos de dosificación de al menos 3 horas (ver sección 4.2).

El tratamiento oral prolongado con clatrato de iloprost en perros durante un período máximo de un año se asoció con niveles de glucemia en ayunas ligeramente elevados. No puede excluirse la aparición de este mismo efecto en el ser humano con el tratamiento prolongado con Ventavis.

Para reducir al mínimo la exposición accidental, se recomienda utilizar Ventavis con nebulizadores dotados de sistemas activados por la inhalación (HaloLite/Prodose) y mantener la habitación bien ventilada.

La solución para inhalación por nebulizador Ventavis no debe entrar en contacto con la piel y los ojos; debe evitarse la ingestión oral de la solución Ventavis. Durante la sesión de nebulización debe evitarse la mascarilla facial, y emplearse sólo la boquilla.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Iloprost puede potenciar el efecto de vasodilatadores y de agentes antihipertensivos.

Iloprost puede inhibir la función plaquetaria, por lo que su uso con anticoagulantes (como heparina, anticoagulantes cumarínicos) o con otros inhibidores de la agregación plaquetaria (como ácido acetilsalicílico, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y los

antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa: abciximab, eptifibatida y tirofibán) puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes que toman anticoagulantes de acuerdo con la práctica médica habitual. Debe evitarse el uso concomitante de otros inhibidores plaquetarios en pacientes que tomen anticoagulantes.

La perfusión intravenosa de iloprost carece de efecto sobre la farmacocinética de dosis orales repetidas de digoxina o sobre la farmacocinética del activador tisular del plasminógeno (t-PA) administrado de forma simultánea en los pacientes.
Aunque no se han realizado estudios clínicos, los estudios *in vitro* en los que se ha evaluado la capacidad inhibidora del iloprost sobre la actividad de las enzimas del citocromo P450 han revelado que no cabe esperar que iloprost inhiba de forma importante el metabolismo de los fármacos a través de estas enzimas.

4.6 Embarazo y lactancia

- Embarazo

No hay datos suficientes en relación con la administración de Ventavis a embarazadas. En estudios en animales se constató toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Ventavis está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

- Lactancia

Se desconoce si Ventavis pasa a la leche materna. El medicamento no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es preciso tener cuidado al inicio del tratamiento hasta que se hayan determinado los efectos sobre la persona. En pacientes que experimenten síntomas de hipotensión como mareo, puede verse afectada la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Además de los efectos locales que resultan de la administración de iloprost en inhalación, como aumento de la tos, las reacciones adversas de iloprost son debidas a las propiedades farmacológicas de las prostaciclinas.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos incluyen vasodilatación, hipotensión, cefalea y aumento de la tos.

A continuación se indican las frecuencias de las reacciones adversas: muy frecuentes ≥ 1/10; frecuentes ≥ 1/100 , < 1/10; poco frecuentes ≥ 1/1.000 , < 1/100; raras ≥ 1/10.000 , < 1/1.000; muy raras < 1/10.000.

En la siguiente tabla se recogen las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA). Las frecuencias están basadas en los datos de los ensayos clínicos.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 , < 1/10
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea
Trastornos vasculares	Vasodilatación, Hipotensión, Edema periférico	Síncope, Mareos relacionados con la hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Aumento de la tos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor mandibular / trismus

El síncope es un síntoma frecuente de la propia enfermedad, pero también puede aparecer con el tratamiento. El aumento de la frecuencia en la aparición de síncopes puede estar relacionado con el deterioro de la enfermedad o con una eficacia insuficiente del medicamento (ver sección 4.4).

El edema periférico es un síntoma muy frecuente de la propia enfermedad, pero también puede aparecer con el tratamiento. La aparición de edema periférico puede estar relacionada con el deterioro de la enfermedad o con una eficacia insuficiente del medicamento.

Fueron frecuentes los episodios hemorrágicos (fundamentalmente hematomas), como cabe esperar en esta población con una elevada proporción de pacientes tratados simultáneamente con anticoagulantes. La frecuencia de los episodios hemorrágicos no difirió entre los pacientes tratados con iloprost y los que recibieron placebo.

Acontecimientos adversos en voluntarios sanos

En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo con 160 voluntarios sanos se administraron dosis de solución de iloprost por vía inhalatoria utilizando una dosis fija de 2,5 microgramos de iloprost 6 veces al día (dosis total diaria de 15 microgramos) o comenzado con 5,0 microgramos y aumentando hasta 20 microgramos, o la máxima dosis tolerada para un total de 6 inhalaciones (dosis diaria total de 70 microgramos).

En el grupo de dosis fijas de 2,5 microgramos por inhalación fueron más frecuentes el dolor torácico o las molestias torácicas (32,5%), el dolor faringolaríngeo o la irritación de garganta (22,5%) y las náuseas (7,5%) (todos ellos, no graves y leves en cuanto a intensidad), en comparación con los acontecimientos adversos obtenidos en los ensayos controlados con placebo en fase II y III en pacientes con dosis de 2,5 microgramos o 5 microgramos por inhalación.

Cinco voluntarios no pudieron aumentar la dosis hasta 20 microgramos por inhalación debido a dolor torácico o molestias torácicas de leves a moderadas, acompañados habitualmente por cefaleas, mareos y náuseas.

4.9 Sobredosis

- Síntomas

No se han publicado casos de sobredosis. Cabría esperar reacciones vasovagales/hipotensivas así como cefalea, rubefacción, náuseas, vómitos y diarrea.

- Tratamiento

No se conoce un antídoto específico. Se recomienda la interrupción de la sesión de inhalación, vigilancia y tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria excluida heparina, código ATC: B01AC11

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.
La Agencia Europea del Medicamento (EMEA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Iloprost, el principio activo de Ventavis, es un análogo sintético de la prostaciclina. Se han observado los siguientes efectos farmacológicos *in vitro*:

- Inhibición de la agregación, adhesión y liberación plaquetarias.
- Dilatación de arteriolas y vénulas.
- Aumento de la densidad capilar y disminución de la permeabilidad capilar aumentada en la microcirculación provocada por mediadores tales como serotonina o histamina.
- Estimulación del potencial fibrinolítico endógeno.

Los efectos farmacológicos tras la inhalación de Ventavis son:

Vasodilatación directa del lecho arterial pulmonar con una mejoría significativa consiguiente de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar, del gasto cardiaco y de la saturación venosa de oxígeno mixta.

No se dispone de datos de ensayos clínicos en los que se haya comparado directamente en observaciones intrapaciente la respuesta hemodinámica aguda después de la administración de iloprost intravenoso e iloprost inhalado. La hemodinámica observada sugiere una respuesta aguda con un efecto preferente del tratamiento inhalado sobre los vasos pulmonares. El efecto vasodilatador pulmonar de cada inhalación se estabiliza en una ó dos horas.
Sin embargo, se considera que el valor predictivo de estos datos hemodinámicos agudos es limitado, ya que la respuesta aguda no se correlaciona en todos los casos con un efecto beneficioso a largo plazo del tratamiento con iloprost inhalado.

- *Eficacia en pacientes adultos con hipertensión pulmonar*

Se ha realizado un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo (estudio RRA02997) con 203 pacientes adultos (iloprost inhalado: n=101; placebo n=102) con hipertensión pulmonar estable. El iloprost inhalado (ó el placebo) fue añadido al tratamiento de estos pacientes, éste podía incluir una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (por ej. antagonistas del calcio), diuréticos, oxígeno y digitálicos, pero no PGI 2 (prostaciclina ó sus análogos). De los pacientes incluidos 108 fueron diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria, 95 fueron diagnosticados de hipertensión pulmonar secundaria, de las cuáles 56 estaban asociadas a la

enfermedad tromboembólica crónica, 34 con enfermedades del tejido conectivo (incluyendo CREST y esclerodermia) y 4 fueron considerados relacionados con fármacos supresores del apetito. Los resultados iniciales de la prueba de caminar durante 6 minutos reflejaron una limitación moderada al ejercicio : en el grupo con iloprost la media fue de 332 metros (mediana: 340 metros) y la media del grupo placebo fue de 315 metros (mediana: 321 metros). En el grupo de iloprost, la mediana de la dosis inhalada diaria fue 30 microgramos (intervalo 12,5 a 45 microgramos/día). La eficacia del criterio principal de valoración definido para este ensayo fue un criterio de respuesta combinado consistente en una mejora de la capacidad de ejercicio físico (prueba de los 6 minutos caminando) a las 12 semanas en por lo menos un 10% respecto a los valores iniciales y la mejora de al menos una clase funcional de la NYHA a las 12 semanas respecto a los valores iniciales, y sin deterioro de la hipertensión pulmonar o muerte antes de las 12 semanas. La tasa de respuesta al iloprost fue 16,8 % (17/101) y la tasa de respuesta en el grupo placebo fue 4,9 % (5/102) (p=0,007).

En el grupo tratado con iloprost, el cambio medio respecto a los valores iniciales a las 12 semanas de tratamiento, en la distancia andada en la prueba de los 6 minutos caminando, aumentó en 22 metros (-3,3 metros en el grupo placebo; no hay datos imputables a fallecimiento ó falta de datos).

En el grupo tratado con iloprost la clase funcional de la NYHA mejoró en un 26 % de los pacientes (en los del grupo placebo: 15%) (p=0,032), no varió en un 67,7 % de los pacientes (en los del grupo placebo: 76%) y empeoró en un 6,3 % (en los del grupo placebo: 9 %). Los parámetros hemodinámicos invasivos fueron valorados al inicio y después de 12 semanas de tratamiento.

Un análisis por subgrupos de pacientes mostró que no se observaba ningún efecto del tratamiento en comparación con el placebo en la prueba de los 6 minutos caminando en el subgrupo de pacientes con hipertensión pulmonar secundaria. El aumento medio en la prueba de los 6 minutos caminando de 44,7 metros respecto a un valor inicial medio de 329 metros frente al cambio de – 7,4 metros respecto a un valor inicial medio de 324 metros en el grupo placebo (no hay datos imputables a fallecimiento ó falta de datos), se observó en un subgrupo de 49 pacientes con hipertensión pulmonar primaria en tratamiento con iloprost inhalado durante 12 semanas (46 pacientes en el grupo placebo).

No se ha realizado ningún estudio con Ventavis en niños con hipertensión pulmonar primaria.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Absorción

Al administrar iloprost en inhalación en pacientes con hipertensión pulmonar (dosis de iloprost en la boquilla: 5 microgramos), se observaron concentraciones plasmáticas máximas de 100 a 200 picogramos/ml al finalizar la sesión de inhalación. Estas concentraciones se reducen con una semivida comprendida aproximadamente entre 5 y 25 minutos. De 30 minutos a 1 hora después del final de la inhalación, iloprost no se detecta en el compartimiento central (límite de cuantificación de 25 picogramos/ml).

- Distribución

No se realizaron estudios después de la inhalación.

Tras la perfusión intravenosa, el volumen de distribución aparente en estado de equilibrio fue de 0,6 a 0,8 l/kg en personas sanas. La unión total de iloprost a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración en el rango de 30 a 3.000 picogramos/ml y representa aproximadamente el 60 %, del cuál el 75 % se une a la albúmina.

- Metabolismo

No se realizaron estudios tras la administración por inhalación.

Iloprost se metaboliza principalmente mediante betaoxidación de la cadena lateral carboxílica. No se elimina ninguna fracción de la sustancia sin modificar. El metabolito principal es el tetranor-iloprost, que está presente en la orina en forma libre y conjugada como 4 diastereoisómeros. El tetranor-iloprost es farmacológicamente inactivo como se ha demostrado en experimentos en animales. Los resultados de los estudios *in vitro* revelan que el metabolismo dependiente de CYP 450 sólo desempeña un pequeño papel en la biotransformación de iloprost. Además, estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de iloprost en los pulmones es similar tras la administración intravenosa y la inhalación.

- Eliminación

No se realizaron estudios tras la administración por inhalación.

En personas con función hepática y renal normales, la disposición de iloprost tras la perfusión intravenosa se caracteriza, en la mayoría de los casos, por un perfil en dos fases para las que se ha calculado unas semividas medias de 3 a 5 minutos y de 15 a 30 minutos.

Se realizó un estudio de equilibrio de masa empleando ^{3}H-iloprost en sujetos sanos. Tras la perfusión intravenosa, se recuperó el 81 % de la radiactividad total, correspondiendo el 68 % a la orina y el 12 % a las heces. Los metabolitos se eliminan del plasma y de la orina en dos fases, para las que se han calculado semividas de 2 a 5 horas (plasma) y de 2 a 18 horas (orina).

- Características de los pacientes

Insuficiencia renal:

En un estudio realizado con iloprost en perfusión intravenosa, se observó que los pacientes con insuficiencia renal en fase terminal tratados con diálisis intermitente presentaban una disminución significativa del aclaramiento (CL medio = 5 ± 2 ml/minuto/kg) con relación a los pacientes con insuficiencia renal que no se tratan con diálisis intermitente (CL medio = 18 ± 2 ml/minuto/kg).

Insuficiencia hepática:

Como iloprost se metaboliza principalmente en el hígado, las concentraciones plasmáticas del principio activo varían con las alteraciones de la función hepática. Se obtuvieron en un ensayo los resultados de 8 pacientes con cirrosis hepática que recibieron el preparado por vía intravenosa. Se estimó que el aclaramiento medio de iloprost era de 10 ml/minuto/kg**.**

Edad y sexo:

La edad y el sexo carecen de importancia clínica en la farmacocinética de iloprost.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

- Toxicidad sistémica

En estudios de toxicidad aguda, la administración de dosis intravenosas y orales únicas de iloprost produjo síntomas graves de intoxicación o la muerte (IV) en dosis aproximadamente dos órdenes de magnitud por encima de la dosis terapéutica intravenosa. A la vista de la gran potencia farmacológica de iloprost y de las dosis absolutas terapéuticas necesarias, los resultados observados en los estudios de toxicidad aguda no indican un riesgo de efectos adversos agudos en seres humanos. Como cabe esperar con una prostaciclina, iloprost produjo efectos hemodinámicos (vasodilatación, enrojecimiento de la piel, hipotensión, inhibición de la función plaquetaria, dificultad respiratoria) y signos generales de intoxicación como apatía, alteraciones de la marcha y cambios posturales.

La administración de iloprost en perfusión continua por vía IV o SC durante un período de hasta 26 semanas en roedores y no roedores no causó toxicidad en ningún órgano en dosis 14 a 47 veces superiores a las terapéuticas sistémicas en seres humanos (determinadas mediante la concentración

plasmática). Se observaron tan sólo efectos farmacológicos previsibles como hipotensión, enrojecimiento de la piel, disnea y aumento de la motilidad intestinal.

A la vista de los valores de la Cmáx observados en ratas, la exposición sistémica en estos estudios parenterales fue unas 3,5 veces superior a la exposición máxima alcanzable tras la inhalación. La dosis máxima alcanzable de 48,7 microgramos/kg/día correspondió también al "nivel de no observación de efectos adversos" (NOAEL), según se determinó en estudios de toxicidad tras la administración por inhalación durante un período de hasta 26 semanas en ratas. Tras la inhalación, la exposición sistémica, determinada mediante los valores del AUC en ratas, superó en unas 13 veces los correspondientes a la exposición terapéutica en seres humanos.

- Potencial genotóxico, carcinogénesis

Iloprost no induce mutación genética en células de mamíferos ni bacterianas *in vitro* y no es clastogénico en linfocitos humanos hasta concentraciones citotóxicas ni en la prueba de micronúcleo *in vivo*.

No se ha podido demostrar ningún potencial oncogénico del iloprost en estudios de carcinogénesis realizados en ratas y en ratones.

- Toxicología en la reproducción

En estudios de toxicidad embrionaria y fetal, la administración intravenosa continua de iloprost en ratas originó anomalías en falanges aisladas de las patas delanteras en algunos fetos/crías, de forma no dosis-dependiente.

Estas alteraciones no deben considerarse efectos teratogénicos verdaderos, sino que más probablemente estén relacionados con un retraso del crecimiento inducido por iloprost en la organogénesis tardía secundario a las alteraciones hemodinámicas en la unidad fetoplacentaria. En estudios comparables de toxicidad embrionaria en conejos y monos no se observaron estas anomalías digitales ni otras alteraciones estructurales macroscópicas en los fetos/crías hasta la dosis máxima evaluada.

Se observó el paso de concentraciones extremadamente bajas de iloprost a la leche materna en ratas.

- Tolerabilidad local, sensibilización por contacto y potencial antigénico

En estudios de inhalación en ratas, la administración de una formulación de iloprost a una concentración de 20 microgramos/ml durante un período de hasta 26 semanas no causó ninguna irritación local en las vías respiratorias superiores ni inferiores.

En un estudio de sensibilización dérmica (prueba de maximización) y en otro de antigenicidad en cobayas no se observó potencial de sensibilización.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trometamol,
Etanol al 96 %,
Cloruro sódico,
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH),
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de 1 ml, de vidrio transparente de tipo I, que contienen 1 ml de solución para inhalación por nebulizador, con anillas con tres códigos de colores (rosado, rojo y rojo).
Ampollas de 3 ml, de vidrio transparente de tipo I, que contienen 2 ml de solución para inhalación por nebulizador, con anillas con dos códigos de colores (blanco y rosado).

Solución para inhalación por nebulizador de 1 ml:
Envases que contienen 30 ó 168 ampollas.

Solución para inhalación por nebulizador de 2 ml:
Envases que contienen 30, 100 ó 300 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En cada sesión de inhalación tiene que transferirse el contenido de una ampolla abierta de Ventavis a la cámara de medicación del nebulizador inmediatamente antes de su uso.

Después de cada sesión de inhalación, la solución sobrante en el nebulizador debe desecharse.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Schering Pharma AG
D-13342 Berlín,
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/255/001
EU/1/03/255/002
EU/1/03/255/003
EU/1/03/255/004
EU/1/03/255/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16 de septiembre de 2003.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

A. TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Berlimed. S.A., Polígono Industrial Santa Rosa s/n, 28806 Alcalá de Henares, Madrid, España

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, Sección 4.2).

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS QUE DEBERÁ CUMPLIR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de estudios en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Aspectos clínicos:

En julio de 2004 el CHMP y el MAH acordaron un protocolo para desarrollar el estudio observacional 308120 para recopilar datos a largo plazo sobre la seguridad y eficacia de Ventavis (iloprost). El primer paciente será incluido en abril de 2005 como fecha límite. Se enviarán informes de progreso al enviar la información de los PSUR. En los 6 meses siguientes a la terminación del último paciente se enviará un informe final del estudio para su revisión por el CHMP, estimándose su finalización para el último trimestre de 2009.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

(EMBALAJE EXTERIOR /
30 AMPOLLAS QUE CONTIENEN 2 ml
100 AMPOLLAS QUE CONTIENEN 2 ml
300 AMPOLLAS QUE CONTIENEN 2 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ventavis 10 microgramos/ml
Solución para inhalación por nebulizador
Iloprost

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

1 ml de solución contiene 10 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).
Cada ampolla con 2 ml contiene 20 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
trometamol,
etanol al 96 %,
cloruro sódico,
ácido clorhídrico (para el ajuste del pH),
agua para inyección.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación por nebulizador,
30 ampollas que contienen 2 ml.
100 ampollas que contienen 2 ml.
300 ampollas que contienen 2 ml.

5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No requiere condiciones especiales de conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Schering Pharma AG
D-13342 Berlín
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/255/001 [30 x 2 ml]
EU/1/03/255/002 [100 x 2 ml]
EU/1/03/255/003 [300 x 2 ml]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ventavis 2 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

(EMBALAJE CON 42 AMPOLLAS EN UN ENVASE CON 168 AMPOLLAS QUE CONTIENEN 1 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ventavis 10 microgramos/ml
Solución para inhalación por nebulizador
Iloprost

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada ampolla con 1 ml contiene 10 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol) por ampolla y mililitro.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
trometamol,
etanol al 96 %,
cloruro sódico,
ácido clorhídrico (para el ajuste del pH),
agua para inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación por nebulizador.
42 ampollas que contienen 1 ml.
Parte de una caja que contiene 168 ampollas con 1 ml. Los envases no se venden por separado como unidades.

5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Schering Pharma AG
D-13342 Berlín
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/255/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ventavis 1 ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

(EMBALAJE EXTERIOR/
30 AMPOLLAS QUE CONTIENEN 1 ml
168 AMPOLLAS QUE CONTIENEN 1 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ventavis 10 microgramos/ml
Solución para inhalación por nebulizador
Iloprost

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

1 ml de solución contiene 10 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).
Cada ampolla con 1 ml contiene 10 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
trometamol,
etanol al 96 %,
cloruro sódico,
ácido clorhídrico (para el ajuste del pH),
agua para inyección

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación por nebulizador.
30 ampollas que contienen 1 ml.
168 ampollas que contienen 1 ml.

5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía inhalatoria.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Schering Pharma AG
D-13342 Berlín
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/255/004 [30 x 1 ml]
EU/1/03/255/005 [168 x 1 ml]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ventavis 1 ml

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

(AMPOLLA QUE CONTIENE 2 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Ventavis 10 microgramos/ml
Solución para inhalación por nebulizador
Iloprost
Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

(AMPOLLA QUE CONTIENE 1 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ventavis 10 microgramos/ml
Solución para inhalación por nebulizador
Iloprost
Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Ventavis 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador
Iloprost

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es Ventavis y para qué se utiliza**
2. **Antes de usar Ventavis**
3. **Cómo usar Ventavis**
4. **Posibles efectos adversos**
5 **Conservación de Ventavis**
6. **Información adicional**

1. QUÉ ES VENTAVIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Ventavis:
Ventavis es una solución para inhalación por nebulizador. La solución se transforma en un aerosol mediante un aparato especial llamado nebulizador. Cuando se respira el aerosol, Ventavis llega a los pulmones, donde puede actuar con la máxima eficacia en la arteria situada entre el corazón y los pulmones.

Cómo actúa Ventavis:
Ventavis imita a una sustancia natural del organismo llamada prostaciclina. Ventavis y la prostaciclina inhiben el bloqueo o el estrechamiento no deseado de los vasos sanguíneos y permiten que fluya más sangre a través de las arterias.

Para qué se utiliza Ventavis:
Ventavis se utiliza para tratar los casos moderados de hipertensión pulmonar primaria (HPP), una enfermedad en la que la presión arterial está demasiado elevada en los vasos sanguíneos situados entre el corazón y los pulmones.

Ventavis tiende a reducir la presión de la sangre en la arteria pulmonar al mejorar el flujo de sangre. De este modo se consigue que el corazón trabaje menos. La mejoría del flujo de sangre aumenta el aporte de oxígeno al cuerpo y reduce la carga que soporta el corazón. El corazón puede funcionar de un modo más eficaz.

2. ANTES DE USAR VENTAVIS

No use Ventavis

Si cree que se da en usted alguna de las circunstancias siguientes, **informe a su médico:**

- **Si es alérgico (hipersensible)** a iloprost o a cualquiera de los demás componentes de Ventavis.
- **Si tiene riesgo de hemorragia** –por ejemplo, úlceras gástricas activas, traumatismos, hemorragias o sangrados de otro tipo.

- **Si se le acumula una cantidad significativa de líquido en los pulmones,** con dificultad para respirar.
- **Si su enfermedad se debe a una vena obstruida o estrechada** y no a una arteria obstruida o estrechada.
- **Si ha sufrido un accidente cerebrovascular** o cualquier otra interrupción del flujo sanguíneo cerebral **en los últimos 3 meses.**
- **Si tiene un problema de corazón**, por ejemplo:
  - Un infarto en los últimos seis meses.
  - Cambios importantes de la frecuencia cardíaca.
  - Dolor torácico ocasional.
  - Flujo de sangre deficiente a los músculos del corazón (*cardiopatía coronaria*).
  - Cualquier enfermedad del corazón que no se esté tratando o sometiendo a supervisión médica estrecha.
  - Se le ha diagnosticado un defecto en el corazón, como una válvula defectuosa que hace que el corazón trabaje mal.
- **Si usted está embarazada o en periodo de lactancia.**

Tenga especial cuidado con Ventavis

- **Si tiene una infección pulmonar, asma grave** u otra enfermedad pulmonar.
- **Si su presión arterial es demasiado baja** (menos de 85 mmHg) no debe comenzar la terapia con Ventavis.

Necesitará observación médica especial en algunos casos:
- En general, tendrá que **tener un cuidado especial para evitar los desvanecimientos** u otros efectos de la presión arterial baja, como el mareo:
  - Levántese lentamente de la silla o de la cama. Ayudará a su organismo a acostumbrarse al cambio de posición y de presión arterial.
  - Si tiene tendencia a desmayarse cuando se levanta de la cama, puede ser útil que tome la primera dosis del día mientras sigue acostado.
  - Evite todos los esfuerzos extraordinarios, como el ejercicio físico; puede ser útil que inhale Ventavis antes del ejercicio físico.
  - Si es posible, haga que alguien esté pendiente de usted. Indíqueles que **avisen a un médico si se desmaya**. El médico le informará sobre lo que tiene que hacer y posiblemente le prescriba un tratamiento.
  - Si los episodios de desvanecimiento empeoran a causa de la enfermedad subyacente, informe a su médico. El médico considerará un posible cambio de tratamiento.
- **Si tiene problemas hepáticos,** puede que le receten una dosis más baja de Ventavis que a los demás pacientes.
- **Si tiene problemas renales muy graves,** consulte a su médico.
- **Si empeora su estado general,** consulte a su médico.

Si usted es menor de 18 años, por favor comunique a su médico su edad. Ventavis no ha sido probado todavía en niños ni en adolescentes.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.
Ventavis puede influir el modo de acción de otros medicamentos y viceversa. Tenga especial cuidado de citar los siguientes:

- **Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión o de cardiopatías**
- **Medicamentos que inhiben la coagulación sanguínea** (como el ácido acetilsalicílico, una sustancia presente en muchos medicamentos que reduce la fiebre y calma el dolor, entre otros).

Su médico o farmacéutico tiene más información sobre los medicamentos con los que debe tener precaución o que debe evitar cuando utilice Ventavis, por lo que siempre debe comunicarles si usa algún otro medicamento.

Embarazo:

- **Si está embarazada o piensa que podría estarlo**, debe comunicárselo a su médico inmediatamente. Ventavis no debe ser utilizado por mujeres embarazadas.
- **Si está en edad de quedarse embarazada**, debe usar un método anticonceptivo fiable desde el inicio del tratamiento y durante éste (pregunte a su médico).

Lactancia:

Interrumpa la lactancia materna cuando empiece el tratamiento con Ventavis. Ventavis no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia, dado que se desconoce si el principio activo pasa a la leche materna.
Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Los recién nacidos, lactantes y embarazadas no deben ser expuestos a Ventavis en el aire ambiental.

Estas personas no deben permanecer en una habitación cerrada en la cuál se esté administrando Ventavis a un paciente.

Conducción y uso de máquinas

Ventavis reduce la presión arterial y puede causar mareo o inestabilidad en algunas personas. No conduzca ni utilice herramientas ni máquinas si nota estos efectos de la presión arterial baja.

3. CÓMO USAR VENTAVIS

Cómo usar Ventavis:

Siga exactamente las instrucciones de administración de Ventavis indicadas por su médico. La solución para inhalación por nebulizador Ventavis se inhala utilizando los nebulizadores que su médico le haya prescrito (sistemas HaloLite, Prodose, Venta-Neb o I-Neb AAD). El nebulizador transforma la solución Ventavis en un aerosol que se inhala a través de la boca.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones extra que acompañen al nebulizador. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Todo el Ventavis solución que no use en una sesión de inhalación tiene que desecharse.

<u>Sistemas HaloLite y ProDose:</u>
Inmediatamente antes de comenzar a inhalar, rompa el recipiente de vidrio que contiene 2 ml de solución, que muestra dos anillas de color (blanco y rosado) y transfiera todo el contenido a la cámara de medicación del nebulizador.
Debe efectuar el ciclo de inhalación dos veces si necesita una dosis alta (5 microgramos) y una vez si necesita una dosis baja (2,5 microgramos). Con independencia de la dosis, el volumen de llenado siempre es el contenido en un recipiente de vidrio.

El tiempo de inhalación depende de su patrón respiratorio.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado (frecuencia de 15 respiraciones por minuto)
HaloLite	2,5 microgramos 5 microgramos	4 a 5 min 8 a 10 min
Prodose	2,5 microgramos 5 microgramos	4 a 5 min 8 a 10 min

Para el sistema Venta-Neb:
Inmediatamente antes de la inhalación, rompa el envase de vidrio que contiene 2 ml de solución, que muestra dos anillas de color (blanco y rosado) y transfiera todo su contenido a la cámara de medicación del nebulizador.

Se pueden utilizar dos programas:

Su médico ajustará el programa del sistema Venta-Neb a sus necesidades para que reciba la dosis prescrita para usted.
P1 Programa 1: 5,0 microgramos de principio activo en la boquilla, 25 ciclos de inhalación.
P2 Programa 2: 2,5 microgramos de principio activo en la boquilla, 10 ciclos de inhalación.
Para obtener el tamaño óptimo de la gota para la administración de Ventavis se debe usar la placa deflectora verde.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado
Venta-Neb	2,5 microgramos 5 microgramos	4 min 8 min

Para el sistema I-Neb AAD:
Inmediatamente antes de la inhalación, rompa el envase de vidrio que contiene 1 ml de solución, que muestra tres anillas de color (rosado, rojo y rojo) y transfiera todo su contenido a la cámara de medicación del nebulizador.

La dosis preestablecida administrada por el sistema I-Neb AAD es controlada por la cámara de medicación, en combinación con un disco de control. Hay dos cámaras de medicación con códigos de colores distintos. Por cada cámara de medicación hay un disco de control con su código de color correspondiente:
En el caso de la dosis de 2,5 microgramos, la cámara de medicación (350 microlitros) con el pestillo rojo se usa junto al disco de control rojo.
En el caso de la dosis de 5 microgramos, la cámara de medicación (650 microlitros) con el pestillo morado se usa junto al disco de control morado.
Debe asegurarse de utilizar la cámara de medicación con el pestillo rojo para la dosis de 2,5 microgramos o la cámara de medicación con el pestillo morado para la dosis de 5 microgramos.
Para recibir la dosis que le han indicado, deber asegurarse de que el color de la cámara de medicación coincida con el color del disco de control usado.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado
I-Neb AAD	2,5 microgramos 5 microgramos	3,2 min 6,5 min

Consulte los detalles en el manual de instrucciones del nebulizador Venta-Neb o consulte con su médico.

Solicite ayuda a su médico hasta que se familiarice con el uso del nebulizador. Usted no debería cambiar a otro nebulizador sin consultar a su médico.

Precaución:

No permita que la solución Ventavis entre en contacto con su piel u ojos. Si lo hace, lave la piel o los ojos inmediatamente con agua. No beba la solución de Ventavis. Si bebe accidentalmente, beba una cantidad abundante de agua y consulte a su médico. El beber Ventavis también puede originar una sobredosis temporal —vea "**Si usa más Ventavis del que debiera**".

Cuánto inhalar:

La dosis de Ventavis adecuada para usted depende de su estado y será determinada por su médico.

La mayoría de las personas deberán realizar de 6 a 9 sesiones de inhalación repartidas a lo largo del día. La duración de cada sesión de inhalación suele ser de 4 a 10 minutos dependiendo de la dosis prescrita. Si tiene problemas hepáticos, su médico introducirá Ventavis gradualmente y es posible que le prescriba menos inhalaciones al día.

Si estima que la acción de Ventavis es demasiado fuerte o débil, **comuníqueselo a su médico o farmacéutico.**

Si usa más Ventavis del que debiera:

Usar más Ventavis del que debiera puede producir un descenso de la presión arterial con síntomas como mareo o desvanecimiento. Puede presentar también dolor de cabeza, enrojecimiento de la cara (*rubor*), náuseas, vómitos o diarrea. Si esto ocurre:

Interrumpa la sesión de inhalación.
Consulte a su médico.

Consulte también en el apartado 2 "Tenga especial cuidado con Ventavis" para las recomendaciones a tener en cuenta en los episodios de hipotensión o desvanecimiento.

Si olvidó usar Ventavis:

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Consulte a su médico lo que debe hacer.

Si interrumpe el tratamiento con Ventavis:

Si interrumpe o desea interrumpir el tratamiento, debe discutir esto primero con su médico.

Ventilación de la habitación:

Asegúrese de ventilar o airear la habitación en la que hay tomado el tratamiento de Ventavis. Otras personas podrían exponerse accidentalmente a Ventavis a través del aire de la habitación. En especial, los recién nacidos, lactantes y las mujeres embarazadas no deben exponerse a Ventavis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Ventavis puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. A continuación se indican los posibles efectos adversos en función de su frecuencia.

- **Efectos adversos muy frecuentes,** quiere decir que es probable que los sufran al menos 1 de cada 10 pacientes.

– Dilatación de los vasos sanguíneos (*vasodilatación*). Los síntomas pueden ser rubor o enrojecimiento de la cara.

– Aumento de la tos.
– Presión arterial baja (*hipotensión*).

El edema periférico es un síntoma muy frecuente de la propia enfermedad, pero también puede aparecer con el tratamiento con Ventavis.

- **Efectos adversos frecuentes,** quiere decir que es probable que los sufran al menos 1 de cada 100 pacientes

– Dolores de cabeza.
– Dolor de las mandíbulas / espasmo de los músculos de la mandíbula (*trismo*).
– Mareos relacionados con la presión arterial baja (*hipotensión*).
– Desvanecimiento (*síncope*).

El desvanecimiento (*síncope*) es un síntoma frecuente de la propia enfermedad, pero también puede aparecer durante el tratamiento con Ventavis. **Consulte también en el apartado 2 "Tenga especial cuidado con Ventavis" para las recomendaciones a tener en cuenta para evitar estos síntomas.**

- **Otros efectos posibles**

Si también está tomando medicamentos que evitan la coagulación de la sangre (*anticoagulantes*), es probable que aparezcan pequeñas hemorragias. En ese caso, consulte a su médico.

- **Acontecimientos adversos en voluntarios sanos**

En un ensayo especial realizado con voluntarios sanos que recibieron una dosis fija de 2,5 microgramos 6 veces al día se notificó dolor, molestias en el pecho (32,5%), dolor al tragar (*dolor faringolaríngeo, irritación de garganta (22,5%)*) y náuseas (7,5%). Todos estos acontecimientos adversos fueron no graves y leves.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico**.

5. CONSERVACIÓN DE VENTAVIS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
No utilice Ventavis después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD.
No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Ventavis:

- **El principio activo** es iloprost (como iloprost trometamol).
  1 ml de solución contiene 10 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).
  Cada ampolla de 1 ml contiene 10 microgramos de iloprost.
  Cada ampolla de 2 ml contiene 20 microgramos de iloprost.

- **Los demás componentes son** trometamol, etanol al 96 %, cloruro sódico, ácido clorhídrico para el ajuste del pH y agua para inyección.

Ventavis se suministra en ampollas incoloras (vídrio tipo I), que contienen 1 ml o 2 ml de solución para inhalación por nebulizador.

Aspecto del producto y contenido del envase:

Ventavis es una solución transparente incolora para inhalación por nebulizador.

Ventavis está disponible en envases que contienen:
- 30, 100, o 300 ampollas con 2 ml para utilización con HaloLite, Prodose y Venta-Neb. Las ampollas que contienen 2 ml muestran dos anillas de color (blanco – rosado).
- ó bien, 30 o 168 ampollas con 1 ml para utilización con el nebulizador I-Neb. Las ampollas que contienen 1 ml muestran tres anillas de color (rosado –rojo- rojo).

Titular de la autorización de comercialización:
Bayer Schering Pharma AG, D-13342 Berlín, Alemania

Responsable de la fabricación:

Berlimed S.A., Polígono Industrial Santa Rosa s/n, 28806 Alcalá de Henares, Madrid, España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien Bayer S.A./N.V. Tél/Tel: +32-(0)2-5356311	**Luxembourg/Luxemburg** Bayer S.A./N.V. Tél/Tel: +32-(0)2-5356311
България Байер България ЕООД тел. + 359 (0)2 81 401 01	**Magyarország** Bayer Hugária KFT Tel.: +36-1487-4100
Česká republika Bayer Schering Pharma Schering s.r.o. Tel: + 420 271 730 661	**Malta** Alfred Gera and Sons Ltd. Tel: +356-21446205
Danmark Bayer A/S Tlf: +45-45 235000	**Nederland** Bayer B.V., Bayer Schering Pharma Tel: +31-(0)297-280666
Deutschland Bayer Vital GmbH Tel: +49-(0)214-3051348	**Norge** Bayer AS Tlf: +47 24 11 18 00
Eesti UAB Bayer Eesti filiaal Tel: +372 655 8565	**Österreich** Bayer Austria Ges.m.b.H. Tel: +43-(0)1-71146-0
Ελλάδα Bayer Ελλάς ABEE Τηλ: +30 210 6187500	**Polska** Bayer Sp. z o.o. Tel.: +48 22 5723 500
España Química Farmacéutica Bayer S.L. Tel: +34-93-4956500	**Portugal** Bayer Portugal S.A. Tel: +351-21-4164200
France Bayer Santé Tel.: +33 3 20 20 80 80	**Romania** SC Bayer SRL Tel.: +40 21 310 49 18
Ireland Bayer Limited Tel: + 353 1 2999313	**Slovenija** Bayer d.o.o. Tel: + 386 1 58 14 400
Ísland Icepharma Tel: + 354 540 80 00	**Slovenská republika** Bayer spol. s r.o. Tel. +421 2-59 21 31 11
Italia Italfarmaco S.p.A. Tel: +39 02 644 31	**Suomi/Finland** Bayer Oy, Bayer Schering Pharma Puh/Tel: 358-20-78521
Κύπρος NOVAGEM Limited Τηλ: + 357 22747747	**Sverige** Bayer AB Tel: +46-(0)8-580 223 00
Latvija UAB Bayer Latvijas filiāle Tel: +371 67845563	**United Kingdom** Bayer plc Tel: +44-(0)1635-563000
Lietuva UAB Bayer, BayerScheringPharma Tel. +370 5 233 68 68	

Este prospecto fue aprobado en

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento.
La Agencia Europea del Medicamento (EMEA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación:

Se ha demostrado que dos sistemas nebulizadores por aire comprimido, HaloLite y Prodose, son adecuados para la administración de Ventavis. En cada sesión de inhalación se transferirá el contenido de una ampolla que contiene 2 ml de Ventavis solución para inhalación por nebulizador al interior de la cámara de medicación del nebulizador inmediatamente antes de su uso. HaloLite y Prodose son sistemas dosimétricos. Se detienen automáticamente después de administrar la dosis preestablecida. El tiempo de inhalación depende del patrón respiratorio del paciente.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado (frecuencia de 15 respiraciones por minuto)
HaloLite	2,5 microgramos 5 microgramos	4 a 5 min 8 a 10 min
Prodose	2,5 microgramos 5 microgramos	4 a 5 min 8 a 10 min

Para una dosis de 5 microgramos de iloprost en la boquilla, se recomienda completar dos ciclos de inhalación con el programa de dosis preestablecida de 2,5 microgramos con un llenado de una ampolla que contiene 2 ml de Ventavis solución para inhalación por nebulización, y que muestra dos anillas de color (blanco y rosado).

Consulte el manual de instrucciones para conocer los detalles de los nebulizadores HaloLite y Prodose.

Venta-Neb, un nebulizador ultrasónico portátil con batería, también ha demostrado ser decuado para la administración de Ventavis. Se determinó que la MMAD medida de las gotas de aerosol 2,6 micrometros. En cada sesión de inhalación se transferirá el contenido de una ampolla que contiene 2 ml de Ventavis solución para inhalación por nebulización, y que muestra dos anillas de color (blanco y rosado), al interior de la cámara de medicación del nebulizador inmediatamente antes de su uso.

Se pueden utilizar dos programas:
P1 Programa 1: 5,0 microgramos de principio activo en la boquilla, 25 ciclos de inhalación.
P2 Programa 2: 2,5 microgramos de principio activo en la boquilla, 10 ciclos de inhalación.
El médico es quien selecciona el programa preajustado.

Una señal óptica y acústica del sistema Venta-Neb avisa al paciente para que inhale. Se detiene automáticamente después aplicar la dosis preestablecida. Para obtener el tamaño óptimo de la gota para la administración de Ventavis se debe usar la placa deflectora verde. Consultar los detalles en el manual de instrucción del nebulizador Venta-Neb.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado
Venta-Neb	2,5 microgramos 5 microgramos	4 min 8 min

El sistema I-Neb AAD es un sistema de nebulizador portátil, manual y con tecnología de malla vibratoria. Este sistema genera gotas diminutas por ultrasonido, que hacen pasar la solución a través de una malla. Se ha comprobado que el nebulizador I-Neb AAD también es adecuado para la administración de Ventavis. La mediana del diámetro aerodinámico de masa de la gota de aerosol (MMAD) fue 2,1 micrometros.
Este nebulizador controla el patrón respiratorio para determinar el tiempo de inhalación requerido para administrar la dosis preestablecida de 2,5 ó 5 microgramos de iloprost.

La dosis preestablecida administrada por el sistema I-Neb AAD es controlada por la cámara de medicación, combinada con un disco de control. Hay dos cámaras de medicación con códigos de colores distintos. Por cada cámara de medicación hay un disco de control con su código de color correspondiente:
En el caso de la dosis de 2,5 microgramos, la cámara de medicación (350 microlitros) con el pestillo rojo se usa junto al disco de control rojo.
En el caso de la dosis de 5 microgramos, la cámara de medicación (650 microlitros) con el pestillo morado se usa junto al disco de control morado.

En cada sesión de inhalación con el I-Neb AAD, el contenido de una ampolla que contiene 1 ml de Ventavis, y que muestra tres anillas de color (rosado, rojo y rojo), se transferirá a la cámara de medicación adecuada del nebulizador inmediatamente antes del uso.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado
I-Neb AAD	2,5 microgramos 5 microgramos	3,2 min 6,5 min

No se recomienda cambiar de un nebulizador a otro sin la supervisión del médico a cargo del tratamiento.

No se han establecido la eficacia y la tolerabilidad del iloprost inhalado cuando se administra con otros sistemas de nebulización que tienen características de nebulización de la solución de iloprost diferentes.